DE

N° 405

L'HYDRATE DE CHLORAL

SYNTHÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

le 12 mai 1887

PAR

Henri SPÉDER

Né à Lyon

Pharmacien de la Marine

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1re classe

MONTPELLIER

IMPRIMERIE CRISTIN, SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5

SERRE ET RICOME, SUCCESSEURS

1887

Ecole Supérieure de Pharmacie de Montpellier.

PROFESSEURS

MM. J.-E. DIACON (I. P. ✪), DIRECTEUR *Chimie générale.*

J.-E. PLANCHON ✲ ✠✠ (I. P.) *Histoire naturelle des médicaments. Botanique.*

F. JEANJEAN (I. P.). .... .. *Chimie analytique et Toxicologie.*

L. SOUBEIRAN ✠✠✠✠..... *Pharmacie.*

A. IMBERT..... *Physique.*

COURS COMPLÉMENTAIRES ET AUXILIAIRES

MM. MASSOL, chargé du cours..... *Minéralogie et Hydrologie.*

COURCHET, chargé du cours... *Matière médicale.*

GAY, Agrégé ..... *Pharmacie Galénique.*

MALOSSE, Agrégé ..... *Chimie minérale.*

AGRÉGÉS

MM. Th. MALOSSE ✠ (A. ✪).

G. MASSOL.

L. COURCHET.

F. GAY.

Secrétaire: H. GOT

Secrétaire honoraire: F.-J. BLAISE (A. ✪).

NOTA.— L'Ecole de pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

MEIS ET AMICIS

H. SPÉDER.

A Monsieur **ROME**

Médecin-Pharmacien de 1re classe

H. SPÉDER.

A Monsieur **BÉRENGER-FÉRAUD**

Directeur du service de santé de la marine à Toulon,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine.

H. SPÉDER.

INTRODUCTION.

Depuis quelques années, l'hydrate de chloral a pris une importance telle, en médecine et en chirurgie, qu'il nous a paru profitable d'étudier les différentes propriétés de ce composé, médicament précieux pour l'avenir, et que M. Personne envisage comme un rival de l'opium.

Dans ce modeste travail, nous étudierons successivement :

1° La préparation de ce composé, en insistant sur les difficultés de la préparation et sa purification.

2° Les propriétés physiques et chimiques et les essais des hydrates de chloral du commerce.

3° Ses formes pharmaceutiques.

4° La transformation de l'hydrate de chloral dans l'économie animale.

5° La recherche toxicologique de l'hydrate de chloral dans les cas d'empoisonnement.

6° Le mode d'anesthésie chloralo-chloroformique (Méthode de M. Forné, médecin en chef de la marine).

Qu'il nous soit permis, avant de commencer ce travail, de remercier Messieurs les Professeurs et Agrégés de l'accueil bienveillant qu'ils nous ont fait, et de faire appel à l'indulgence de nos Juges pour cette étude, que, faute de temps, nous n'avons pu faire plus complète.

DE

L'HYDRATE DE CHLORAL

Le chloral, découvert par Liébig en 1832, est l'aldéhyde trichloré proprement dit, l'aldéhyde de l'acide trichloracétique. Il est surtout connu par les travaux de Dumas et de Stœdeler, ainsi que par ceux plus récents de MM. Liebreich, Personne et Pinner.

Formation.— Il se forme par l'action du chlore sur l'aldéhyde ordinaire, quand on absorbe l'acide chlorhydrique produit dans la substitution, de façon à empêcher cet acide de transformer l'aldéhyde en aldéhyde crotonique.

Il se forme également dans l'action du chlore sur l'alcool. Celui-ci perd d'abord de l'hydrogène et se transforme en aldéhyde, sur lequel le chlore agit ensuite.

Préparation.—(Procédé de Dumas). Cette méthode, publiée en 1834, est suivie encore actuellement.

Elle consiste à faire passer un courant rapide de chlore sec dans l'alcool absolu.

On prend un ballon de 20 à 25 litres de capacité, on y

introduit du peroxyde de manganèse, du sel marin et de l'acide sulfurique. A la suite de ce ballon, on dispose un appareil de Woolf, composé de 3 flacons. Le premier est vide, le second contient du chlorure de calcium, ou de l'acide sulfurique concentré, le troisième est vide et est destiné à recevoir l'alcool en cas d'absorption. Un tube part du dernier flacon et va plonger dans un grand ballon contenant de l'alcool absolu. Ce ballon, au début de l'expérience, est refroidi à 0° et communique avec l'extérieur par un tube laissant échapper l'acide chlorhydrique.

Le chlore, produit dans le premier ballon, perd un peu de son humidité dans le premier flacon de Woolf, se dessèche complètement dans le second et vient barboter dans le flacon contenant l'alcool. Le chlore se convertit en acide chlorhydrique

$$C^4H^6O^2 + Cl^2 = C^4H^4O^2 + 2HCl.$$

On chauffe alors modérément le ballon contenant l'alcool, jusqu'à disparition de la couleur jaune.

On chauffe alors plus vivement, jusqu'à ce que le liquide bouillant n'agisse plus sur le chlore qui le traverse. Le chlore convertit l'aldéyde en chloral

$$C^4H^4O^2 + Cl^6 = C^4HCl^3O^2 + 3HCl.$$

Le produit brut est mélangé avec deux ou trois fois son volume d'acide sulfurique concentré, et on soumet le mélange à une distillation lente. L'acide sulfurique retient l'alcool qui aurait échappé à l'action du chlore et le transforme en éther sulfurique. L'acide sulfurique absorbe également l'eau qui accompagne presque toujours le chloral brut.

Purification.— Lors de la distillation, le chloral se rassemble à la surface de l'acide, sous forme d'une huile limpide

et fluide qui se volatilise rapidement. On arrête l'opération avant que cette couche ait entièrement disparu.

Le produit volatil obtenu est mis dans un ballon avec un thermomètre et soumis à l'ébullition, jusqu'à ce que son point d'ébullition se fixe à 95°.

On distille enfin ce liquide sur de la chaux vive, privée entièrement de son eau d'hydratation (au bain-marie saturé de sel marin) et on obtient le chloral pur.

Nous citerons aussi le mode de purification conseillé par Berthelot et Jungfleich, qui laissent en contact l'acide sulfurique pur et le produit de l'action du chlore sur l'alcool. Le chloral se transforme, au bout de quelque temps, en un polymère solide «le méta-chloral.» On sépare ce dernier et on le fait distiller après l'avoir lavé et séché. Vers 180°, il se détruit et régénère du chloral pur.

Le chloral ainsi préparé est un liquide huileux, d'une odeur très forte. Il donne avec l'eau un hydrate, l'hydrate de chloral $C^4HCl^3O^2 + H^2O^2$ qui est seul employé en médecine.

Le procédé de Dumas est assurément le plus facile, le plus productif et le plus sûr. Liebreich, à Berlin, ne suit pas d'autre méthode. Cependant l'opération est longue, remplie de difficultés.

Si le courant de chlore au commencement de l'opération est trop fort, on peut craindre des inflammations, des explosions instantanées. En outre, l'action du chlore sur l'alcool est complexe. On a bien primitivement de l'aldéhyde et de l'acide chlorhydrique, mais elle est suivie de nouvelles transformations; l'acide chlorhydrique peut s'unir avec un excès d'alcool pour former de l'éther chlorhydrique

$$C^4H^6O^2 + HCl = C^4H^4(HCl) + H^2O^2.$$

L'aldéhyde peut elle-même entrer en combinaison avec l'alcool pour donner de l'éther d'aldéhyde ou acétal. On peut

avoir aussi de l'acide acétique, des éthers acétiques, du chlorure d'éthyle, du chlorure d'acétyle.

M. Pinner a trouvé également un chloral modifié, le chloral hexylique.

Si le chlore est humide ou si l'alcool est étendu, il se précipite un liquide oléagineux, nommé autrefois huile chloracétique, produit constituant essentiellement un mélange d'acétals chlorés.

Acétal monochloré $C^4H^{13}O^4Cl$ Acétal bichloré $C^4H^{12}O^4Cl^2$	Prennent naissance avec l'alcool à 80°
Acétal trichloré $C^4H^{11}O^4Cl^3$	Prend naissance avec l'alcool absolu et précède la formation du chloral.

Enfin, la rectification se fait, comme nous l'avons dit plus haut, avec de l'acide sulfurique, puis avec de la chaux vive; mais souvent la distillation met à nu une partie du dépôt calcique: ce dernier devient incandescent et le chloral est à refaire.

Expériences de Roussin. — En présence de ces difficultés, M. Roussin reprit les expériences de Dumas, et pensa que l'opération, poussée jusqu'à obtenir du chloral anhydre, occasionne une perte notable et provoque la formation de produits secondaires difficiles à éliminer. Il supprima la préparation intermédiaire du chloral liquide.

Le produit brut obtenu par l'action du chlore sur l'alcool était soumis à la cristallisation. Il obtenait ainsi, pensait-il, de l'hydrate de chloral souillé par une matière liquide que la distillation est impuissante à éliminer. Il comprimait cet

hydrate jusqu'à dessiccation complète, et soumettait le résidu à une distillation avec de la craie. Le liquide volatil se prenait en cristaux.

Personne prépara de l'hydrate de chloral par la méthode de Dumas et de Roussin et constata des différences sensibles.

Hydrate de Roussin.	*Hydrate de Dumas.*
Cristaux longs, volumineux, translucides, friables.	Cristaux d'aspect saccharoïde, durs, peu friables.
Ne se liquéfie pas sous les doigts; saveur d'abord douce, puis âcre, peu hygrométrique.	Se liquéfie sous les doigts; saveur âcre très prononcée, très hygrométrique.
Odeur légère comme éthérée.	Odeur affaiblie du chloral anhydre.
Solution lente dans l'eau.	Se dissout dans l'eau comme du sucre.

Poursuivant ses expériences, Personne dissolvait 2 gr. de l'hydrate de Roussin dans 1 gr. d'eau, puis y ajoutait 5 gr. d'eau. Il se précipitait un corps huileux qui se redissolvait par l'agitation. Personne montra que ce n'était pas un hydrate de chloral, mais une combinaison de chloral anhydre (1 molécule) avec une molécule d'alcool, de l'alcoolate de chloral.

Propriétés physiques et chimiques.

L'hydrate de chloral est très soluble dans l'eau, il s'y dissout comme le sucre en formant des stries qui gagnent le fond du vase. La dissolution est incolore et ne donne qu'une légère opalescence au bout d'un certain temps. L'hydrate de chloral contient 90 % de substance cristalline. Il distille à + 96° et se volatilise comme le camphre. La solution saturée d'hydrate de chloral renferme 50 % de ce corps. Il est soluble dans l'alcool, l'éther et la glycérine.

100 parties d'hydrate de chloral renferment :

Chloral anhydre.....	89,13
Eau d'hydratation.....	10,87

et donnent avec la potasse 72,2 p. 100 de chloroforme.

L'analyse complète de l'hydrate de chloral doit donner p. 100 :

Carbone.....	14,50
Chlore.....	64,35
Hydrogène.....	0,62
Oxygène.....	9,66
Eau.....	10,87

L'hydrate de chloral dissout la morphine, la quinine, la cinchonine, la vératrine, l'aconitine, l'atropine, l'acide phénique, auquel il enlève son odeur et dont il augmente la solubilité dans l'eau.

Sous l'influence des acides, l'hydrate de chloral se transforme lentement en méta-chloral.

L'hydrogène naissant, dans une liqueur acide, change l'hydrate de chloral en aldéhyde.

L'acide azotique oxyde l'hydrate de chloral et le transforme en acide trichloracétique.

La réaction la plus importante est sa transformation, sous l'influence des hydrates alcalins, en formiate et en chloroforme.

Au contact des alcalins, la dissolution aqueuse donne naissance immédiate à un trouble laiteux qui disparaît après quelques minutes, et il se dépose ensuite au fond du verre une goutte de chloroforme incolore, qui doit avoir l'odeur et toutes les propriétés du chloroforme pur.

La solution d'hydrate de chloral réduit le sous-nitrate de plomb.

Si on ajoute, à chaud, de l'acide azotique avec de l'hydrate de chloral mélangé de bichromate de potasse, on obtient une coloration bleue qui passe au rouge par addition d'ammoniaque.

Action sur les matières albuminoïdes. — Personne a expérimenté non seulement avec les alcalis forts, mais les alcalis faibles, tels que la magnésie, les bicarbonates de potasse, de soude, le borate de soude, phosphate de soude, le sang, le blanc d'œuf, et il a vu que tous ces corps transformaient l'hydrate de chloral en chloroforme et en formiate quand le mélange était porté à 40°.

La combinaison de l'hydrate de chloral avec l'albumine a une durée d'action plus longue que celle du chloroforme. La première action du chloral sur les albumines produit du chloroforme aux dépens de l'alcali de ces matières albuminoïdes. En même temps, ces matières appauvries ou privées

d'alcali, contractent une combinaison avec l'hydrate de chloral non détruit, et cette combinaison forme en quelque sorte un réservoir de chloroforme. C'est sur cette action que se basait Personne pour expliquer la petite quantité de chloroforme décelée dans les animaux soumis à l'action de ce corps.

Des expériences de Personne, il est résulté que: 1° le sang additionné d'hydrate de chloral à la température ordinaire se coagule, conserve sa couleur et reste sans altération.

2° Le sang défibriné se coagule aussi, mais cède à l'eau distillée une matière soluble qui la colore en rouge.

3° Un morceau de muscle plongé dans une solution d'hydrate de chloral ne se putréfie pas.

4° L'albumine combinée avec le chloral donne naissance à un composé défini, insoluble dans l'eau.

Ces expériences suggérèrent à Personne l'idée de conserver les matières animales et les pièces anatomiques à l'abri de toute altération dans une solution d'hydrate de chloral.

Nous avons pu par nous-même nous rendre compte de sa valeur conservatrice à bord de *la Gironde*, en février 1886, au mouillage de la baie d'Along. Ayant eu l'occasion de posséder quelques poissons et reptiles, nous avons pu les conserver intacts pendant tout le voyage, malgré l'excessive chaleur, dans des solutions à 3 p. 100 d'hydrate de chloral.

ESSAI DES HYDRATES DE CHLORAL DU COMMERCE.

La dissolution aqueuse d'un hydrate de chloral pur doit agir à la façon des corps neutres, être sans action sur le papier de tournesol, et ne donner aucun trouble avec le nitrate

d'argent. Un précipité indiquerait la présence du chlore libre ou de composés chlorés.

En faisant l'essai d'un hydrate de chloral, il peut arriver que les indices d'altération que nous venons de citer ne prouvent pas un défaut de préparation. En effet, l'hydrate de chloral n'a peut-être pas été mis dans un flacon bien sec et bouché ; si l'essai n'a pas eu lieu lors de sa livraison, comme il est très hygrométrique, la molécule d'hydrate de chloral a pu se décomposer sous l'influence de l'eau. Pour se rendre compte de ce genre d'altération, il suffit de saturer à froid, par du carbonate de baryte précipité, une solution devenue acide d'hydrate de chloral. Le carbonate de baryte en excès est séparé par le filtre, et le liquide évaporé au bain-marie à siccité. Le résidu de l'évaporation donnera du formiate de baryte et du chlorure de baryum.

L'eau agit sur l'hydrate de chloral en formant de l'acide chlorhydrique et de l'acide formique.

M. Liebreich recommande de faire les essais sur l'hydrate de chloral en nature, car il est difficile de reconnaître la pureté d'une solution. L'hydrate de chloral convenablement purifié doit exhaler l'odeur de melon, caractéristique de ce composé, et ne donner aucune fumée blanche avec l'ammoniaque.

L'hydrate de chloral pur, mêlé avec de l'acide sulfurique, s'y dissout et se décompose en eau et chloral anhydre sans aucune coloration.

La solution d'hydrate de chloral pur ne décompose pas les iodures, et ne colore pas en bleu le papier amidonné.

Ce sont les principales réactions que doit donner un hydrate de chloral pur. On doit surtout vérifier son odeur, sa saveur, sa solubilité et la détermination exacte des points de fusion + 46 et d'ébullition + 97°.

Nous citerons la méthode de Mueller pour le titrage des hydrates de chloral.

Titrage. — Mueller conseille de déterminer la pureté d'un hydrate de chloral en le titrant, c'est-à-dire en cherchant la proportion de chloroforme qu'il peut produire.

Pour cela, on décompose 25 gr. de l'échantillon dans un tube gradué, par une solution de potasse caustique en léger excès, en ayant soin de la faire agir à froid. Le chloroforme se rassemble au fond du tube; en multipliant son volume par sa densité, on a son poids. Il doit être 72,2 p. 100.

Il faut faire intervenir la potasse avec lenteur, car autrement elle pourrait agir sur le chloroforme et le détruire en partie.

Dans sa décomposition par un alcali, l'hydrate de chloral sature un équivalent de base à l'aide d'un équivalent d'acide formique produit:

$$C^4HCl^3O^2 + 2aq + NaO,HO = C^2HCl^3 + C^2HNaO^4 + 2aq.$$

Donc, un équivalent de chloral hydraté, égal à 165,5, saturera 31 gr. de soude anhydre. On peut, par conséquent, avec une solution titrée de soude caustique, même en excès, décomposer un poids déterminé de chloral et chercher ensuite, à l'aide d'un acide titré, la quantité de soude restée libre, ce qui revient à faire un essai alcalimétrique.

Dans certains échantillons d'hydrate de chloral, on a trouvé quelques traces d'un sel de plomb, provenant sans doute des bassins dans lesquels on l'avait fait cristalliser. Leur solution noircissait par l'hydrogène sulfuré, et donnait un trouble jaunâtre avec l'iodure potassique.

Nous ajouterons que l'on distinguera aisément l'hydrate de chloral pur de l'alcoolate de chloral, en les chauffant sur

la lampe à l'alcool. L'hydrate de chloral ne prend pas feu, tandis que l'alcoolate s'enflamme aussitôt.

Il existe parmi les hydrates de chloral du commerce une variété dite en aiguille. Ce composé est impur et doit être rejeté des préparations pharmaceutiques.

Formes pharmaceutiques.

L'hydrate de chloral est employé à l'intérieur en solution, en sirop et sous d'autres formes.

Nous citerons la formule de Liebreich :

Hydrate de chloral.....	2
Eau distillée.....	15
Sirop de fleurs d'oranger.....	15

On a proposé une formule de sirop d'hydrate de chloral au centième ; mais ce sirop a une saveur désagréable et on reproche à ce sirop sa décomposition partielle en chloroforme, dont on peut sentir l'odeur en ouvrant une topette de sirop fait depuis quelque temps.

Sirop de chloral (Follet).

Hydrate de chloral.....	80
Alcool à 85°.....	50
Eau distillée.....	500
Sucre blanc.....	420
Essence de menthe.....	XX

Voulant éviter la réaction acide manifeste de l'hydrate de chloral, M. Limousin a proposé d'enfermer l'hydrate de chloral dans des capsules gélatineuses, aux doses de 0 gr. 20, 0 gr. 25, 0 gr. 30.

Selon lui, ce mode d'administration offre une garantie réelle de la pureté du produit; car, s'il n'est pas pur, s'il contient des composés chlorés, s'il est trop humide, l'enveloppe gélatineuse est attaquée et se ramollit.

Ce procédé nous paraît très bon, mais nous avons pu nous assurer que M. Limousin employait l'alcoolate et non l'hydrate de chloral.

Dans les solutions d'hydrate de chloral, il faut éviter de mélanger du bromure de potassium et de sodium.

Nous citons ce fait d'incompatibilité, parce que si la solution d'hydrate de chloral est concentrée, le liquide se séparera en deux couches et le malade pourrait prendre une dose trop élevée d'hydrate de chloral, surtout s'il n'a pas la précaution d'agiter la solution.

L'emploi de l'alcool doit être évité, si possible, car dans les solutions d'hydrate de chloral il y détermine un trouble qui représente une modification de l'hydrate, qui est converti en alcoolate moins soluble.

A ce point de vue, la formule du sirop de Follet nous paraît défectueuse, et nous pensons que les préparations pharmaceutiques à l'hydrate de chloral doivent être faites d'une façon extemporanée et que l'on ne doit se servir que d'hydrate de chloral ayant séjourné dans des flacons hermétiquement bouchés et à l'abri de la lumière.

L'hydrate de chloral est employé également en lavement et sous forme de suppositoires:

Beurre de cacao.....	11 gr.
Cire blanche.....	7 —
Hydrate de chloral.....	6 —

Pour six suppositoires.

Cette préparation est facile, car sous l'influence d'une légère chaleur, l'hydrate de chloral se dissout entièrement.

L'hydrate de chloral est employé à l'extérieur en pommades et liniments.

Combinaison de l'hydrate de chloral et du camphre.—Mélangé à parties égales avec le camphre, l'hydrate de chloral perd son eau de cristallisation et donne une huile épaisse, qui donne de bons résultats comme médicament externe dans les névralgies de la face et sciatiques.

On a essayé d'utiliser les propriétés antifermentescibles de l'hydrate de chloral pour la conservation de l'ergot de seigle. On laisse macérer l'ergot dans une solution suffisamment concentrée d'hydrate pendant six ou huit heures ; on étale ensuite l'ergot de seigle sur du papier buvard et on fait sécher.

Si on fait passer un courant de chlore sur l'aldéhyde de l'acide crotonique, on obtient un composé, le croton chloral (C^4HCl^3O).

C'est un liquide oléagineux qui possède les propriétés hypnotiques de l'hydrate de chloral. Il amène le sommeil, ralentit les battements du cœur et les mouvements de la respiration. On utilise son emploi pour les névralgies de la face, l'odontalgie, les migraines rebelles.

Croton chloral.....	1 gr.
Glycérine	60 —
Eau	60 —
Essence de menthe.....	Q. S.
Sirop simple.....	25 gr.

On dissout le croton chloral dans la glycérine, qui doit être pure et absolument neutre.

Le croton chloral est hypnotique à la dose de 0,50 centigr.

Formules pour l'application externe de l'hydrate de chloral.

Le titre des solutions peut varier à l'infini. Voici les formules les plus employées par M. le Dr Dujardin-Beaumetz:

Hydrate de chloral.....	10 gr.
Eau distillée...	1000 —

Hydrate de chloral..... ..	10 gr.
Eau distillée.....	500 —

M. Dujardin-Beaumetz conseille, dans certains cas, de dissoudre l'hydrate de chloral dans la glycérine et d'appliquer ce topique sur les plaies ou en injections.

Hydrate de chloral..... ..	10 gr.
Glycérine pure.....	50 —

Si le pouvoir désinfectant des solutions chloralées n'est pas assez puissant, on pourra les mélanger avec l'alcoolé d'essence d'Eucalyptus :

Eau chloralée au 100me.....		1000 gr.
Alcoolé d'ess. d'Eucalyptus..		60 —
Alcoolé	Huile essentielle...	10 —
	Alcool	1000 —

Transformation de l'hydrate de chloral dans l'économie animale.

Après les expériences de Dumas, M. Liebreich tenta de donner une interprétation théorique de l'action de l'hydrate de chloral introduit dans l'économie. Ses conclusions ne portèrent que sur l'effet hypnotique produit après absorption de l'hydrate et il admit, sans démonstration directe, la transformation de l'hydrate au contact des liquides alcalins du sang en chloroforme et formiate.

M. Liebreich pense bien que la quantité d'alcali contenue dans le sang ne peut pas toujours suffire pour transformer en chloroforme tout le chloral introduit, mais dans le sang en circulation il y a une régénération continuelle de l'alcali employé. Le dédoublement de l'hydrate de chloral se fait donc lentement, chaque molécule de chloral consommant les molécules d'alcali qui l'entourent. Il se développe donc à chaque instant une même quantité de chloroforme et les effets du chloral sont identiques à ceux du chloroforme.

M. Personne semble confirmer la théorie de M. Liebreich par les expériences suivantes. Après anesthésie complète obtenue en injectant à un chien 3 gr. d'hydrate de chloral et après autopsie, il ne put déceler l'odeur du chloroforme dans l'animal. Continuant ses expériences, il agit d'abord sur un liquide alcalin identique au sang, sur des blancs d'œuf, et obtint une odeur prononcée de chloroforme. Persuadé alors que l'odeur du chloroforme était masquée dans l'animal par le sang, il répéta sa première expérience en chauffant dans

une cornue le sang à 40° environ. La cornue aboutissait à un tube renfermant de l'azotate d'argent, il apercevait bientôt la formation de chlorure d'argent, indice certain de la présence de chloroforme, quelque minime fût-elle. Pour détruire l'objection qu'on pouvait lui faire, que le chlorure d'argent pouvait provenir des vapeurs fournies par l'hydrate lui-même renfermé dans le sang, il fit une troisième expérience.

Il mettait dans une cornue un litre d'eau distillée, tenant en solution 1 gr. d'hydrate de chloral, et n'obtint formation de chlorure d'argent qu'après y avoir ajouté un sel alcalin.

Lesconclusions de M. Personne trouvèrent des adversaires dans plusieurs savants. Gubler, Vulpian, Claude Bernard, Demarquay, qui admirent l'action hypnotique comme due au chloral lui-même.

Leur principale objection à la théorie de Liebreich était que la lenteur du dédoublement se concilie mal avec l'apparition soudaine de l'anesthésie, qu'il n'est pas admissible que le chloral soit capable de faire perdre au sang, pendant la vie, son alcalinité, alors que les acides les plus énergiques à doses mortelles ne le peuvent pas.

Demarquay fit remarquer que le chloral s'exhale en nature par les poumons, qu'on peut le reconnaître à son odeur dans l'haleine des animaux ; que si l'on compare les effets du chloral et du chloroforme sur le système nerveux, ils produisent des résultats opposés. Le chloral détermine l'hyperesthésie, le chloroforme l'anesthésie.

M. Paul Bert fit des expériences non plus sur les animaux, mais sur des plantes. Il prit deux plantes de Mahonia, dont les étamines possèdent une très grande sensibilité, il les mit sous deux cloches, l'une renfermait de l'hydrate de chloral, l'autre du chloroforme. Dans le second cas, les étamines étaient devenues insensibles, dans le premier cas, rien ne s'était produit. Il mit alors un alcali dans la cloche contenant de

l'hydrate de chloral et obtint la même anesthésie qu'avec le chloroforme,

M. Guérin affirme que non seulement le dédoublement de l'hydrate de chloral se produit avec les bicarbonates et les sels alcalins contenus dans le sang, mais qu'il a lieu aussi avec les matières albuminoïdes, elles-mêmes, abstraction faite du milieu alcalin. «Si, à du sang de bœuf frais contenu dans »un ballon de verre, on ajoute une quantité d'acide phospho»rique dilué suffisante pour que l'alcalinité qu'il manifestait »au début soit remplacée par une réaction acide très nette »et persistante, puis que l'on additionne ce sang de $^1/_{100}$ de »chloral et que l'on maintienne le tout à l'étuve à $+ 40^\circ$, on »observera au bout de quelques heures l'apparition du chlo»roforme, en suivant la méthode indiquée par M. Personne.»

La question est irrésolue. Faut-il rejeter la théorie de M. Personne? Elle est basée sur des expériences convaincantes. Nous pensons avec M. Guérin que l'hydrate de chloral pourrait agir à la fois en se dédoublant en chloroforme et formiate et en se comportant comme coagulant vis-à-vis du protoplasma des cellules.

Recherche toxicologique du chloral.

Au point de vue de leur action toxicologique, le chloral et le chloroforme présentent de grandes analogies, et la distinction à établir entre les empoisonnements par le chloral ou le chloroforme peut intéresser la justice.

On sait que les urines des sujets chloroformés ne contiennent jamais de chloroforme. Ce fait est très important, et on ne devra jamais négliger l'analyse des urines du cadavre et rechercher, après l'avoir alcalinisé, si un courant d'air ne lui enlève pas un composé volatil qui, décomposé au rouge, précipitera le nitrate d'argent.

Lorsque l'expert se trouve en face d'un empoisonnement par le chloral, il doit procéder de deux façons :

1° Rechercher le chloroforme qui provient du dédoublement du chloral et qui est répandu dans l'économie ;

2° Rechercher le chloral non décomposé.

M. Guérin donne un procédé pour les deux cas, et nous les citerons dans notre travail.

Recherche du chloroforme.— Le procédé classique employé pour la recherche du chloroforme est d'une sensibilité exquise. L'air entraîne facilement les vapeurs de chloroforme, sans qu'il soit nécessaire de chauffer au bain-marie les matières à expérimenter. On aura soin, suivant les conseils de M. Caillot, d'interposer entre le tube de porcelaine et le flacon, où se trouvent les matières suspectes, un appareil à boules de Liébig, rempli d'azotate d'argent, pour arrêter les com-

posés précipitables qui pourraient devenir une cause d'erreur.

M. Guérin a légèrement modifié le procédé classique, tout en lui conservant toute sa rigueur.

Il fait usage, pour décomposer les vapeurs de chloroforme d'un tube de porcelaine placé sur une grille à combustion, mais le choisit d'un diamètre intérieur n'excédant pas 7 à 8 millimètres. Entre ce tube et le récipient contenant le sang ou les liquides suspects, ou encore les viscères réduits à l'état de bouillie et délayés dans l'eau, il interpose:

1° Le tube à boules rempli d'azotate d'argent;

2° Un deuxième tube de Liébig contenant une très petite quantité d'alcool fort et plongeant dans un mélange réfrigérant.

Le courant d'air qui doit entraîner les vapeurs de chloroforme et traverser tout le système est produit par l'aspiration convenablement réglée d'une trompe à eau.

On fait fonctionner l'appareil; si les substances examinées contiennent du chloroforme, le nitrate d'argent acidulé qui termine le tube de porcelaine ne tarde pas à se troubler. Une certaine quantité de chloroforme a été arrêtée et fixée par l'alcool du tube de Liébig et rendra possible la mise en œuvre de quelques réactions auxiliaires.

1° Constatation des propriétés réductrices qu'exercera ce liquide alcoolique sur le nitrate d'argent ammoniacal et sur la liqueur cupro-potassique.

2° La production de cyanure de phényle, autrement dit l'iso-nitrile, qui aura lieu en l'additionnant d'un peu de potasse, puis de quelques gouttes d'aniline, et chauffant jusqu'à l'ébullition.

La sensibilité du procédé est très suffisante. Deux gouttes de chloroforme dans 200 centimèt. cubes d'eau, traitées dans

cet appareil, ont fourni un liquide alcoolique répondant à toutes les réactions que nous venons de citer.

Isolement du chloral en nature. — La recherche toxicologique du chloral a été faite par M. Guérin, en isolant celui-ci des matières suspectes à l'aide de l'alcool, et en le caractérisant directement dans le milieu alcoolique.

L'action du chloral sur les matières albuminoïdes donna à penser à M. Guérin que, dans un empoisonnement aigu par cette substance, la plus grande partie du chloral doit persister sans altération dans le sang, et que, dans l'intoxication, l'urine devra toujours contenir de l'acide uro-chloralique.

En suivant la méthode de M. Guérin, on réduira en bouillie les divers organes, on acidifiera, on étendra la masse en morceaux sur des assiettes, et on laissera sécher dans le vide au-dessus d'un récipient contenant de l'acide sulfurique concentré. L'humidité disparue, on fera subir aux matières des traitements méthodiques à l'alcool absolu. C'est dans ce liquide alcoolique filtré qu'on caractérisera le chloral.

(Réduction du nitrate d'argent ammoniacal et de la liqueur cupro-potassique)

On chauffera une partie du liquide avec une solution de monosulfure alcalin, et il se produira une coloration rouge caractéristique.

On pourra évaporer l'alcool pour obtenir le chloral comme résidu, ou bien l'alcaliniser à l'aide de la potasse, et doser le chloroforme à l'état de chlorure d'argent en suivant la méthode que nous avons citée.

Quelques chimistes ont proposé la strychnine comme antidote du chloral.

Anesthésie chloralo-chloroformique.

L'hydrate de chloral, grâce à son dédoublement en formiate et chloroforme à dose massive, est anesthésique à faible dose : c'est à la fois un hypnotique et un analgésique.

C'est sur cette dernière propriété que s'est basé M. Forné, médecin en chef de la marine, pour établir une nouvelle méthode de chloroformisation qu'il a préconisée en 1874.

Le sujet, après absorption de l'hydrate de chloral, sera dans un état de réceptivité telle, que quelques inhalations de chloroforme suffiront pour obtenir l'anesthésie complète. Le dédoublement de l'hydrate de chloral ne se faisant que lentement, on obtiendra l'abolition du nervosisme si gênant et de l'excitation si longue, surtout chez les alcooliques, et si difficile à abolir avec la chloroformisation simple. On obtiendra également la suppression de l'action des influences morales chez les sujets peureux; pendant l'opération, la disparition des mouvements réflexes, après un sommeil calme, réparateur.

Des différentes expériences de M. Forné, il résulte, dit M. Lannelongue (Rapport verbal à la Société de chirurgie), que:

1° Les inhalations du chloroforme cessent d'être dangereuses, quand elles sont administrées pendant le sommeil chloralique au moyen d'un appareil à air libre, permettant le dosage de l'agent anesthésique.

2° Dans l'état de veille, la perspective de l'anesthésie, de

l'opération et de ses suites produit le plus souvent une sidération nerveuse, qui devient un obstacle à l'anesthésie.

En plongeant les malades dans un sommeil préparateur, on évite l'influence de la peur, on surprend l'économie en la faisant passer du sommeil, qu'on peut considérer comme un premier degré d'anesthésie, à l'insensibilité complète.

M. Forné administre le chloral par voie gastrique à la dose de 1 à 4 gr. Une heure après, le malade est plongé dans le sommeil. L'anesthésie survient par la chloroformisation.

M. Forné emploie un appareil américain, l'appareil de Krhône.

Il comprend :

1° Un récipient pour le chloroforme.

2° Une soufflerie.

3° Un masque.

Le récipient est un flacon entouré de cuir de tout côté, sur l'une des faces existe une fente longitudinale, laissant voir le niveau du chloroforme. Une graduation de 5 en 5 grammes est placée le long de cette fente et permet de calculer la quantité de liquide dépensé. Rempli jusqu'au dernier trait, l'appareil contient 45 gr. de chloroforme.

La partie supérieure du flacon est munie d'une garniture en argent, sur laquelle vient se visser solidement un couvercle traversé par deux tubes et muni d'un double crochet. Celui-ci sert à suspendre le récipient à la boutonnière. L'un des tubes plus long, plonge jusqu'au fond du liquide, l'autre émerge environ d'un centimètre au-dessous du couvercle.

Au long tube est adaptée une soufflerie de Richardson. Le petit tube communique avec le masque par un tuyau en caoutchouc. Le masque présente à sa partie supérieure quelques fentes transversales permettant l'accès de l'air.

On fait marcher la soufflerie et on lance dans le masque

une certaine quantité d'air qui, ayant barboté dans le chloroforme, est chargé d'une certaine quantité de ce dernier.

L'avantage de cet appareil est de faire respirer au malade des vapeurs très diluées de chloroforme et de doser la quantité de liquide dépensé.

M. Forné obtient ainsi rapidement l'anesthésie avec 3 à 6 gr. au maximum de chloroforme.

L'opération terminée, on entoure le malade de cruchons d'eau chaude, pour éviter le refroidissement, et ce dernier se réveille trois heures après environ, sans douleurs ni céphalalgies.

FIN.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 6 mai 1887
Le Recteur de l'Académie,
Correspondant de l'Institut,
G. CHANCEL.

Vu :
Montpellier, le 6 mai 1887
Le Directeur de l'Ecole,
J.-E. DIACON.

LISTE DES PRÉPARATIONS

Sulfovinate de soude.

Benzoate d'ammoniaque.

Tartrate double de potasse et de soude.

Chloral camphré.

Acide camphorique.

Ether rectifié.

Acide acétique pur.

Acide nitrique pur.

Ammoniaque pure.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

Wurtz. — Dictionnaire de chimie.

Berthelot. — Chimie organique.

Soubeiran. — Traité de pharmacie.

Journal de pharmacie et de chimie, années 78, 79, 80, 82, 83.

Gubler. — Leçons de thérapeutique.

Liebreich. — Nouvel agent anesthésique 1869.

Guérin. — Contribution à l'étude du mode d'action du chloral. Thèse de Lyon 1886.

Fontaine. — Chloralisation chloro-chloroformique. Thèse Montpellier 1887.

Dujardin-Beaumetz. — Dictionnaire (art. *Chloral*).

Journal de thérapeutique, 1879.

Andouard. — Traité de pharmacie.

Chevalier et Baudrimont. — Dictionnaire des falsifications.